Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor : Professor Dr. K. Kochsiek

ELEKTROLYTBILANZEN VON NATRIUM, KALIUM, CALCIUM UND MAGNESIUM UNTER FORTGESETZTER GABE VON AMILORID

UNTERSUCHUNGEN AN DER RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Lecker

aus Würzburg

Würzburg, den 23. Juni 1982

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor : Professor Dr. K. Kochsiek

ELEKTROLYTBILANZEN VON NATRIUM, KALIUM, CALCIUM UND MAGNESIUM UNTER FORTGESETZTER GABE VON AMILORID UNTERSUCHUNGEN AN DER RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Lecker

aus Würzburg

Würzburg, den 23. Juni 1982

Referent : Prof. Dr. med. A. Heidland

Korreferent : Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Dekan : Prof. Dr. med. K. A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung : 27. Juli 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0087

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0.	EINLEITUNG	4
2.0.	METHODIK	6
2.1.	Diät	7
2.1.1.	Normaldiät	7
2.1.2.	Kaliumarme Diät (Vorperiode)	8
2.1.3.	Kaliumarme Diät (Meßperiode)	9
2.2.	Aufarbeitung der Ausscheidungen	9
2.2.1.	Kotausscheidung	9
2.2.2.	Urin	10
2.3.	Messungen	10
2.3.1.	Kotausscheidung	10
2.3.2.	Urinausscheidung	10
2.4.	Versuchsdurchführung (Amilorid)	10
2.4.1.	Versuchsdurchführung bei Normaldiät	10
2.4.2.	Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)	10
2.4.3.	Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)	11
2.4.4.	Versuchsdurchführung bei kaliumarmer Diät	11
2.4.5.	Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)	11
2.4.6.	Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)	11
2.5.	Berechnungen	12
2.5.1.	Berechnung der Elektrolytausscheidung in Kot und Urin	12
2.5.2.	Berechnung der Elektrolytbilanzen	12
2.5.3.	Statistik	12

		Seite
3.0.	ERGEBNISSE (aufgeführt in der Reihenfolge Kotausscheidung, intestinale Absorption, Urinausscheidung, Bilanz)	13
3.1.	Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)	13
3.1.1.	Natrium	13
3.1.2.	Kalium	13
3.1.3.	Calcium	14
3.1.4.	Magnesium	14
3.1.5.	Urinmenge	14
3.2.	Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)	15
3.2.1.	Natrium	15
3.2.2.	Kalium	17
3.2.3.	Calcium	19
3.2.4.	Magnesium	21
3.2.5.	Urinmenge	22
3.3.	Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)	23
3.3.1.	Natrium	23
3.3.2.	Kalium	23
3.3.3.	Calcium	24
3.3.4.	Magnesium	24
3.3.5.	Urinmenge	24
3.4.	Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)	25
3.4.1.	Natrium	25
3.4.2.	Kalium	26
3.4.3.	Calcium	28
3.4.4.	Magnesium	30
3.4.5.	Urinmenge	31

Seite

4.0. DISKUSSION 33

5.0. ZUSAMMENFASSUNG 37

6.0. LITERATURVERZEICHNIS 38

1.0. EINLEITUNG

Zur Behandlung von diureticainduzierten Kaliumverlusten gewinnt der Einsatz der Kaliumsparer zunehmend an Bedeutung. Von den drei zur Verfügung stehenden Substanzen Spironolacton, Triamteren und Amilorid besitzt letztere Substanz die stärkste kaliumretinierende Wirkung. In Einzelfällen ist es bei Amilorid zu bedrohlichen Hyperkaliämien gekommen. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Hohenegger soll bei der Ratte unter Amilorid keine Hyperkaliämie auftreten, da nach mehrtägiger Medikation eine gegenregulatorische Mehrausscheidung von Kalium erfolgen soll. Hohenegger postulierte deshalb die Existenz eines Amilorid-Kalium-Escape-Phänomens, das zugleich die Voraussetzung für die gefahrlose Langzeitmedikation des Amilorid darstellt.

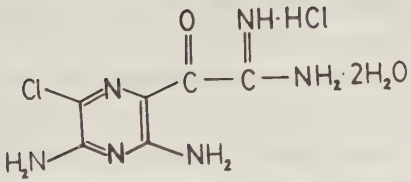
In den nachstehenden Untersuchungen sollte die Gültigkeit dieses Konzeptes unter standardisierten Bedingungen geprüft werden.

Analog zum Versuch von Hohenegger standen die Tiere einerseits unter einer Normaldiät und andererseits unter einer kaliumarmen Kost.

Neben der Kaliumbilanz interessierte das Verhalten der Natrium-Manesium- und Calciumbilanz. Letztere Fragestellung wurde aufgenommen, nachdem im Kurzversuch beim Menschen unter Amiloridgabe eine Magnesiumretention aufgefallen war. Ein Mg-retinierender Effekt des Amilorid wäre besonders interessant, da die

meisten Salidiuretica die renale Magnesiumausscheidung steigern und damit eine negative Magnesiumbilanz induzieren.

Amilorid ist chemisch 3,5,-Diamino-6-chlor-pyrazin-2-(N-amidino-carbonamid) HCL



2.0. METHODIK

Die Stoffwechseluntersuchungen wurden nach den Angaben von Möhring und Möhring (10) durchgeführt.

Als Versuchstiere wurden männliche Wistarratten (Fa. Ivanovas Kißlegg) mit einem Körpergewicht von ca. 200 g verwendet. Ihre Haltung erfolgte in Stoffwechselkäfigen der ACME Metal Products Inc. Chicago, Typ 304. Vorteil dieser Konstruktion ist die Möglichkeit der getrennten Kollektion von Kot und Urin bei gleichzeitigem Ausschluß einer Kontamination mit dem Futter. Zur Eingewöhnung wurden die Tiere 8 Tage vor Versuchsbeginn in den Stoffwechselkäfigen gehalten und an ihre Diät adaptiert. Die Raumtemperatur wurde mittels eines Thermostaten bei 22 ^{0}C $\pm$ 2 ^{o}C konstant gehalten. Die Luftfeuchtigkeit lag bei 60 %. Von 8.00 - 20.00 Uhr war der Raum beleuchtet.

2.1. Diät

2.1.1. Normaldiät

Diätetisch standen die Tiere unter einer Kostform von Möhring und Möhring, die auf HARTCROFT und EISENSTEIN zurückgeht.
Sie setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen :

Kleie	100 g
Mazolaöl	70 g
Casein	200 g
Salz-Methionin-Vitamin-Mischung	100 g
Dextrose	530 g
Rattendiät	1000 g

Die Salz-Methionin-Vitaminmischung enthielt folgende Komponenten :

Vitaminmischung 1000 g

Vitamin A : 2 g, Vitamin C : 45 g, Vitamin D : 0,001 g, Vitamin E : 20 g (Mischung 1 : 4), Vitamin B_2 : 1 g, Vitamin B_6 x HCL : 1,39 g, Vitamin B_{12} : 0,00135 g, Inosit : 5 g, Cholinchlorid : 75 g, Menadion : 2,25 g, Paraaminobenzoesäure : 5 g, Nicotinsäure : 4,5 g, Calciumpantothenat : 3 g, Biotin : 0,002 g, Folsäure : 0,09 g.
Diese Mischung wird mit Dextrose auf 1000 g aufgefüllt. In 500 g der Salz-Methionin-Vitaminmischung sind 100 g Vitaminmischung enthalten.

Salzmischung

$NaCl$: 67,035 g, K_2HPO_4 : 42,28 g,
$MgSO_4 \times 7\ H_2O$: 41,225 g, $Ca_5(PO_4)_3OH$: 37,4 g ,
$CaCO_3$: 45,315 g, $FePO_4$: 2,615 g,
$CuCSO_4$: 0,15 g, $MnSO_4$: 0,04 g.

Zu dieser Salzmischung werden 100 g der o.g. Vitaminmischung und 25 g Methionin gegeben und mit Dextrose auf 500 g aufgefüllt.
In 1000 g der Rattendiät sind je 100 g der Salz-Methionin-Vitaminmischung enthalten.
Abends um 18 Uhr wurden 300 g dieser Diät mit 150 g Aqua bidest. versetzt. Jedes Tier erhielt pro Tag 18 g gefüttert.

Täglich wurden folgende Elektrolytmengen zugeführt :

Natrium : 2,758 mval, Kalium : 1,559 mval,
Calcium : 4,017 mval, Magnesium : 1,08 mval .
Aqua bidest stand den Tieren in beliebiger Menge zur Verfügung.

2.1.2. Kaliumarme Diät (Vorperiode)

Die kaliumarme Diät der viertägigen Vorperiode unterscheidet sich von der oben angeführten Normaldiät nur in zwei Punkten :

1. Das bei der Salzmischung verwendete K_2HPO_4 (42,28 g) wurde ersatzlos gestrichen.

2. Statt 100 g Kleie pro 1000 g Rattendiät wurden nur 7 g Kleie gegeben, da in Kleie ebenfalls Kalium enthalten ist. Durch Weglassen bzw. Reduktion dieser Bestandteile werden statt 1000 g Diät nur 898,6 g kaliumarme Diät hergestellt. Pro die wurden 269,6 g mit 120 g Aqua bidest. versetzt. Von den so hergestellten 380,6 g fertiger kaliumarmer Diät wurden pro Ratte und Tag 15,6 g angeboten. Jeder Ratte wurden somit an den 4 Tagen der Vorperiode 0,028 mval Kalium mit dem Futter zugeführt.

2.1.3. Kaliumarme Diät (Meßperiode)

In dieser Versuchsphase enthielt die Diät wieder 100 g Kleie. Aus 297,5 g kaliumarmer Diät und 150 g Aqua bidest. wurden 447,5 g Futter hergestellt. Jedem Tier wurden davon 17,9 g angeboten. Dies entspricht einer täglichen Kaliumzufuhr von 0,4 mval.

2.2. Aufarbeitung der Ausscheidungen

2.2.1. Elektrolytausscheidung im Kot

Der Kot wurde alle 24 Stunden gesammelt, dann 12 Stunden lang im Exsikkator getrocknet und mit 2 ml konzentrierter HNO_3 versetzt. Nach weiteren 24 Stunden wurde er mit Aqua bidest. filtriert. Das Filtrat wurde mit Aqua bidest auf 500 ml verdünnt.

2.2.2. Elektrolytausscheidung im Urin

Der Urin wurde ebenfalls in Intervallen von 24 Stunden gesammelt und mit Aqua bidest. auf 500 ml aufgefüllt.

2.3. Messungen

2.3.1. Elektrolytausscheidungen mit dem Kot

Natrium und Kalium wurden mittels Flammenphotometer Eppendorf unter Verwendung von Titrisole Merck gemessen. Da keine lineare Abhängigkeit zwischen Elektrolytkonzentration und Meßgröße bestand, mußte eine Eichkurve erstellt werden. Zur Calcium- und Magnesiumbestimmung wurde das Atomabsorptionsspektrometer Beckman verwendet. Zur Messung wurde die Ausgangslösung mit Strontiumchlorid verdünnt.
Zur Erzielung einer größeren Meßgenauigkeit wurde die Urinmenge durch Wiegen bestimmt.

2.4. Versuchsdurchführung (Amilorid)

2.4.1. Versuchsdurchführung bei Normaldiät

Es wurden zwei Gruppen mit je 8 Tieren von etwa gleichem Körpergewicht gebildet.

2.4.2. Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)

Jedem Tier wurden per Schlundsonde täglich 5 ml Aqua bidest. eingeflößt, um durch gleiche Behandlungsbedingungen den gleichen Streß wie bei den medikamentös behandelten Tieren zu erzeugen.

2.4.3. Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)

Jedes Tier erhielt 2 mg Amilorid pro kg Körpergewicht täglich per Schlundsonde verabreicht.

2.4.4. Versuchsdurchführung bei kaliumarmer Diät

In einer viertägigen Vorperiode wurde zunächst eine extrem kaliumarme Diät mit 0,028 mval Kalium/die verabreicht (vergleiche Punkt 2.1.2.). In der anschließenden 8-tägigen Meßperiode erhielt jedes Tier 0,4 mval Kalium/die angeboten.

2.4.5. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

Jedem Tier wurden pro die 5 ml Aqua bidest. per Schlundsonde zugeführt.

2.4.6. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

Jedem Tier wurden täglich per Schlundsonde 1 mg Amilorid pro kg Körpergewicht in 5 ml Aqua bidest. zugeführt.

2.5. Berechnungen

2.5.1. Berechnung der Elektrolytmengen im Kot und im Urin

Nach Messung der Kalium- und Natriumkonzentrationen im Kot und im Urin wurden die Absolutwerte mittels spezieller Eichtabellen ermittelt.
Die absoluten Calcium- und Magnesiumwerte wurden mit Eichkurven und Multiplikationsfaktoren errechnet.

2.5.2. Berechnung der Elektrolytbilanzen

Die intestinale Elektrolytabsorption errechnet sich als Differenz zwischen Elektrolytangebot im Futter und Ausscheidung im Kot, die Bilanz als Differenz aus intestinaler Elektrolytabsorption und Elektrolytausscheidung im Urin.

2.5.3. Statistik

Nach Berechnung von Kotausscheidung, intestinaler Absorption, Urinausscheidung und Bilanz wurden die Mittelwerte mit Streuung für die einzelnen Gruppen ermittelt und mittels t-Test die Ergebnisse auf signifikante Unterschiede der Gruppen untereinander untersucht.

3.0. ERGEBNISSE

3.1. Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)

3.1.1. Natrium

Die Natriumausscheidung im Kot beträgt 0,062 ± 0,026 mval/die und entspricht somit 2,2 % der Natriumzufuhr. Die intestinale Natriumabsorption errechnet sich auf 2,686 ± 0,023 mval/die, d.h. 97,4 % der im Futter zugeführten Natriummenge werden aufgenommen. Renal werden 2,276 ± 0,234 mval Na^+/die ausgeschieden, d.h. 84,7 % der intestinal absorbierten Natriummenge. Die geringe Streuung ist auf die konstante diätetische Natriumzufuhr zurückzuführen. Die Natriumbilanz errechnet sich als Differenz von intestinaler Natriumabsorption und Natriumausscheidung im Harn und liegt bei 0,409 ± 0,196 mval/die. Sie entspricht ca. 15 % der intestinalen Natriumabsorption.

3.1. Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)

3.1.2. Kalium

Im Kot werden 0,059 ± 0,021 mval Na^+/die ausgeschieden, was 3,8 % des Kaliumgehaltes im Futter entspricht. Intestinal werden pro die 1,495 ± 0,021 mval K^+/die, das sind 95,8 % des Futtergehaltes absorbiert. Die Urinkaliumausscheidung beträgt 1,246 ± 0,1 mval/die, das sind 84,5 % der intestinal absorbierten Kaliummenge. Die Kaliumbilanz errechnet sich auf 0,231 ± 0,099 mval/die, das sind 15,5 % der intestinalen Kaliumabsorption.

3.1. Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)

3.1.3. Calcium

Die Calciumausscheidung im Kot beträgt 1,816 ± 0,412 mval/die, das sind 45,2 % der angebotenen Calciummenge. Die intestinale Calciumabsorption errechnet sich auf 2,185 ± 0,401 mval/die, das sind 54 % des Calciumgehaltes im Futter. Im Harn werden 0,051 ± 0,025 mval Ca^{++}/die ausgeschieden, also nur 2,3 % der intestinalen Absorption. Die Calciumbilanz beträgt 2,134 ± 0,456 mval/die, d.h. 97,4 % der intestinal absorbierten Calciummenge werden retiniert.

3.1. Gruppe I (Kontrollgruppe Normaldiät)

3.1.4. Magnesium

Die Magnesiumausscheidung im Kot beträgt 0,46 ± 0,107 mval Mg^{++}/die und entspricht somit 42,6 % des Magnesiumfuttergehaltes. Intestinal werden 0,616 ± 0,103 mval Mg^{++}/die absorbiert, das sind 57 % des Futtergehaltes. Die Magnesiumausscheidung im Harn liegt bei 0,236 ± 0,076 mval/die, das sind 38,3 % der intestinal absorbierten Magnesiummenge. Die Magnesiumbilanz beträgt 0,377 ± 0,177 mval/die, d.h. 61,2 % des intestinal absorbierten Mg^{++} werden retiniert.

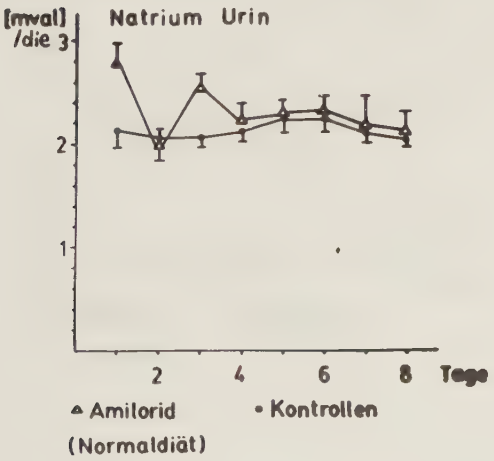
3.1.5. Urinmenge

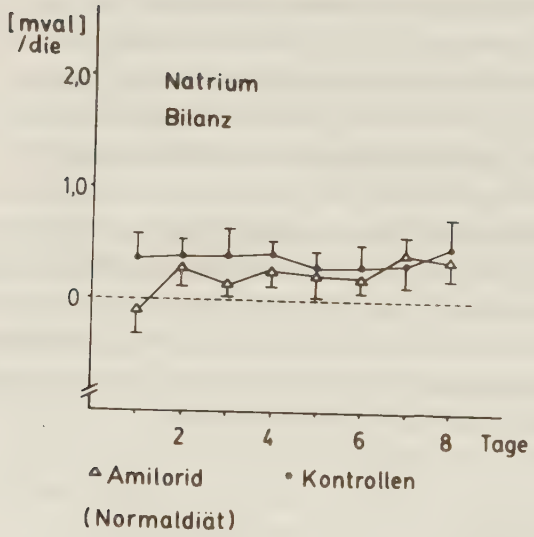
In der Kontrollgruppe Normaldiät wurden 10,3 ± 2,3 ml Urin/die gemessen.

3.2. Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)

3.2.1. Natrium

Unter Amiloridmedikation werden 0,065 ± 0,03 mval Na^+/die im Kot ausgeschieden, was eine Steigerung um 5 % bedeutet. Die intestinale Natriumabsorption liegt bei 2,682 ± 0,031 mval Na^+/die und entspricht der Kontrollgruppe. Die Na^+-Ausscheidung im Harn beträgt bei Amiloridapplikation 2,402 ± 0,201 mval Na^+/die, dies entspricht einer Steigerung um 5 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Mehrausscheidung macht sich besonders an den ersten 3 Tagen bemerkbar. Die Natriumbilanz der Amiloridtiere ist infolge der kontinuierlich gesteigerten Natriurese mit 0,280 ± 0,156 mval Na^+/die im Vergleich zur Kontrollgruppe um 32 % erniedrigt.

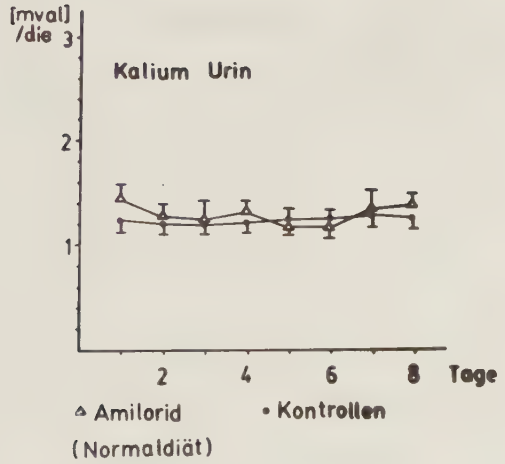


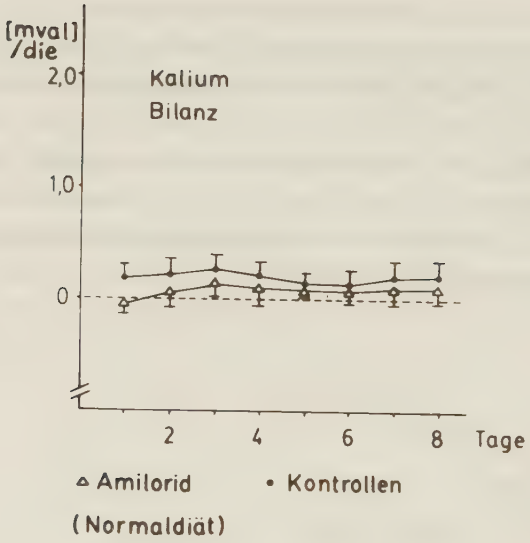

[mval]
/die
2,0
1,0
0
Natrium
Bilanz
2
4
6
8
Tage
△ Amilorid
(Normaldiät)
• Kontrollen

3.2. Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)

3.2.2. Kalium

Die Kaliumausscheidung im Kot beträgt 0,063 ± 0,025 mval/die und ist im Vergleich zu den Kontrollen geringfügig erhöht. Die intestinale Kaliumabsorption errechnet sich zu 1,489 ± 0,025 mval K^+/die und ist somit um 0,5 % erniedrigt. Die Urinkaliumausscheidung liegt bei 1,354 ± 0,127 mval/die. Somit wird unter Amiloridapplikation eine um 7 % gesteigerte renale Kaliumausscheidung gefunden. Die Kaliumbilanz beträgt 0,136 ± 0,141 mval K^+/die.

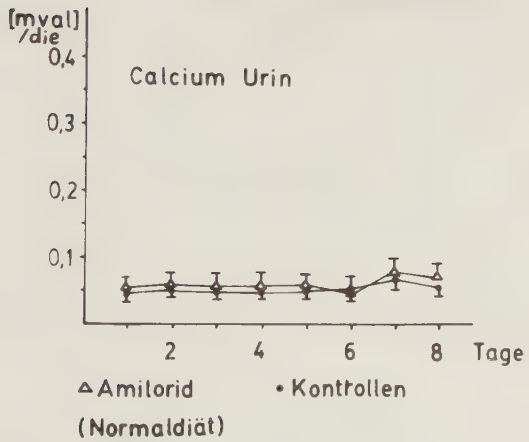


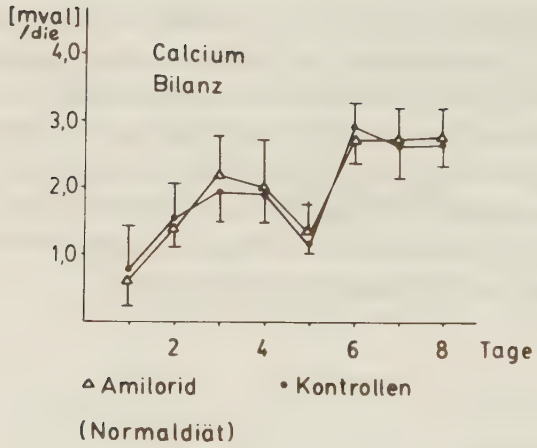

[mval]
/die
2,0
1,0
0
Kalium
Bilanz
2
4
6
8
Tage
Amilorid
Kontrollen
(Normaldiät)

3.2. Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)

3.2.3. Calcium

Die Calciumausscheidung im Kot beträgt bei den Amiloridtieren 1,772 ± 0,375 mval/die und ist somit um 2 % geringer als bei den Kontrolltieren. Die intestinale Calciumabsorption liegt bei 2,372 ± 0,375 mval Ca^{++}/die, was eine 2 %-ige Steigerung im Vergleich zu den Kontrollen bedeutet. Die Calciumexkretion im Harn beträgt 0,06 ± 0,023 mval/die. Diese 18 %-ige Steigerung der renalen Calciumausscheidung ist bei geringer Absolutmenge unbedeutend für die Bilanz. Die Calciumbilanz liegt bei 2,127 ± 0,366 mval/die. Im Vergleich zu den Kontrollen werden nur 1 % weniger Calcium retiniert.

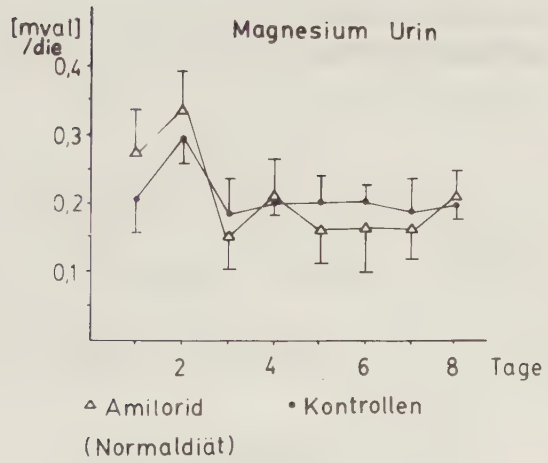


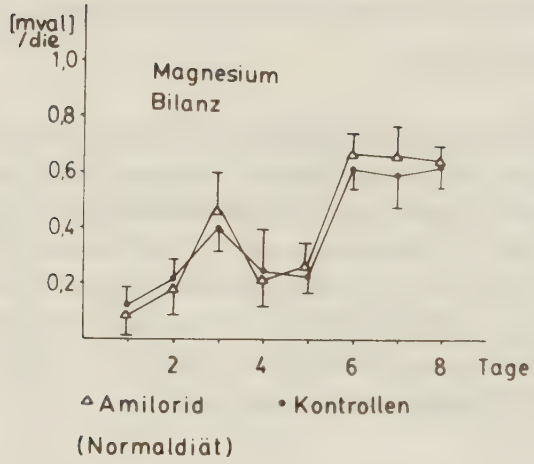

[mval]
/die
4,0
3,0
2,0
1,0
Calcium
Bilanz
2
4
6
8
Tage
Amilorid
Kontrollen
(Normaldiät)

3.2. Gruppe II (Amiloridgruppe Normaldiät)

3.2.4. Magnesium

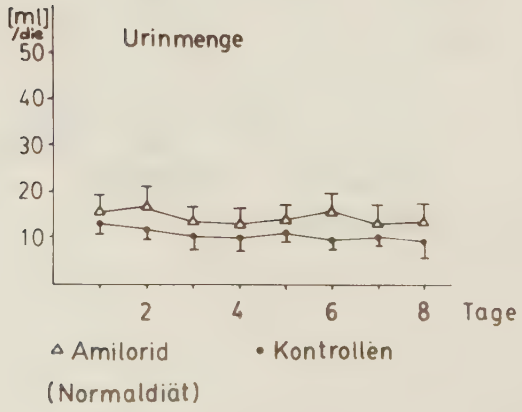
Die Magnesiumausscheidung im Kot beträgt 0,442 ± 0,098 mval/die und ist um 4 % geringer als die der Kontrollen. Die intestinale Magnesiumabsorption liegt mit 0,632 ± 0,099 mval/die um 3 % höher als die der Kontrollgruppe. Die Magnesiumausscheidung im Harn beträgt 0,21 ± 0,074 mval/die und ist somit um 11 % erniedrigt. Die Magnesiumbilanz ist mit 0,422 ± 0,106 mval/die um 12 % gegenüber den Kontrollen erhöht.





3.2.5. Urinmenge

Die Tiere der Amiloridgruppe schieden 13,5 ± 2,7 ml Harn/die aus. Diese 30 %-ige Steigerung der Urinmenge unterstreicht die bekannte diuretische Wirkung des Amilorid.



3.3. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

3.3.1. Natrium

Die Natriumausscheidung im Kot liegt bei 0,076 ± 0,028 mval Na^+/die und ist somit im Vergleich zur Kontrollgruppe Normaldiät um 22 % gesteigert. Die intestinale Natriumabsorption beträgt 2,68 ± 0,03 mval Na^+/die. Die Natriumausscheidung im Urin beläuft sich auf 2,214 ± 0,194 mval/die. Die Natriumbilanz ist mit 0,487 ± 0,181 mval Na^+/die im Vergleich zur Kontrollgruppe Normaldiät um 19 % erhöht.

3.3. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

3.3.2. Kalium

Die Kaliumkotausscheidung liegt bei 0,032 ± 0,008 mval/die . Somit wird nur etwa die Hälfte der Kaliummenge wie bei Normaldiät ausgeschieden, was auf die verminderte Kaliumzufuhr zu beziehen ist. Die intestinale Kaliumabsorption beträgt 0,368 ± 0,018 mval/die und entspricht somit etwa einem Viertel der Kontrollgruppe Normaldiät. Ursächlich ist die geringe Kaliumzufuhr anzuführen. Die Kaliumausscheidung im Harn liegt mit 0,212 ± 0,057 mval/die 17 % unter der Kontrollgruppe Normaldiät. Die Kaliumbilanz errechnet sich zu 0,158 ± 0,059 mval/die. Im Vergleich zur Kontrollgruppe Normaldiät ist sie um 32 % erniedrigt.

3.3. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

3.3.3. Calcium

Die Calciumkotausscheidung beträgt 1,982 ± 0,385 mval/die. Die intestinale Ca^{++}-Absorption liegt bei 2,067 ± 0,38 mval/die. Die Calciumausscheidung im Harn wird bei 0,134 ± 0,032 mval/die gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe Normaldiät ist eine Steigerung der Calciumurinausscheidung um den Faktor 2,6 festzustellen. Die Bilanz errechnet sich zu 1,901 ± 0,386 mval/die, was einer Erniedrigung um 11 % entspricht.

3.3. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

3.3.4. Magnesium

Die Magnesiumausscheidung im Kot beträgt 0,528 ± 0,095 mval/die und ist somit um 15 % gesteigert. Intestinal werden 0,558 ± 0,094 mval Mg^{++}/die absorbiert, was einer Erniedrigung um 9 % entspricht. Die Magnesiumausscheidung im Harn liegt bei 0,275 ± 0,085 mval/die und ist im Vergleich zur Kontrollgruppe Normaldiät um 17 % gesteigert. Die Magnesiumbilanz errechnet sich zu 0,28 ± 0,151 mval/die und liegt somit etwa 1/4 geringer als in der Gruppe Normaldiät.

3.3. Gruppe III (Kontrollgruppe kaliumarme Diät)

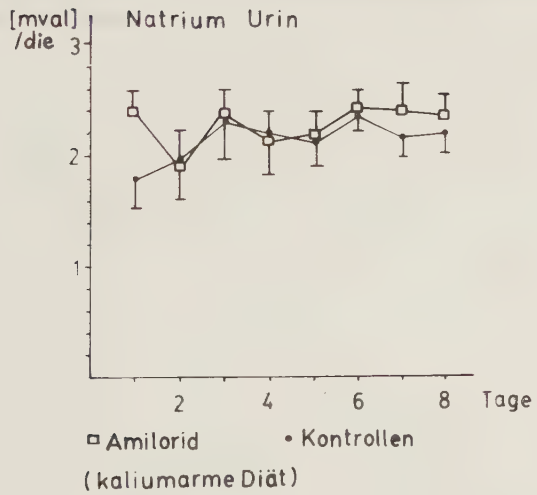
3.3.5. Urinmenge

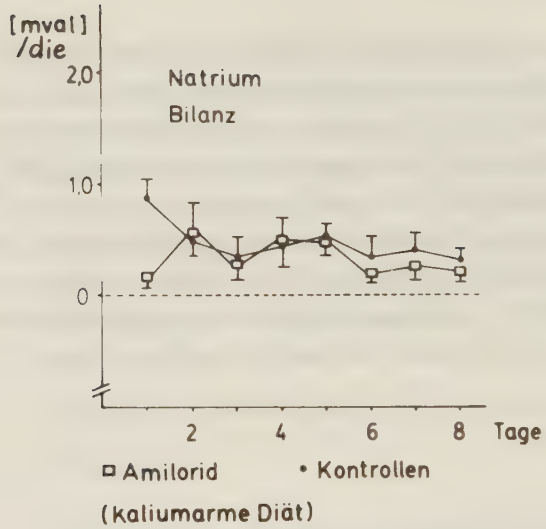
Die mit kaliumarmer Diät gefütterten Tiere schieden 13,4 ± 6,5 ml/die aus, was einer Diuresesteigerung um 30 % entspricht.

3.4. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

3.4.1. Natrium

Die Na^+-Ausscheidung im Kot beträgt 0,081 ± 0,027 mval/die und ist im Vergleich zur Kontrollgruppe kaliumarme Diät um 6 % gesteigert. Intestinal werden 2,72 ± 0,027 mval Na^+/die absorbiert. Dies entspricht einer Steigerung von 12 %. Die Na^+-Ausscheidung im Harn liegt bei 2,327 ± 0,175 mval Na^+/ die und ist im Vergleich zu den Kontrollen um 5 % erhöht. Die Na^+-Bilanz errechnet sich zu 0,347 ± 0,173 mval/die. Die mit Amilorid behandelten Tiere zeigen somit eine um 30 % niedrigere Bilanz.

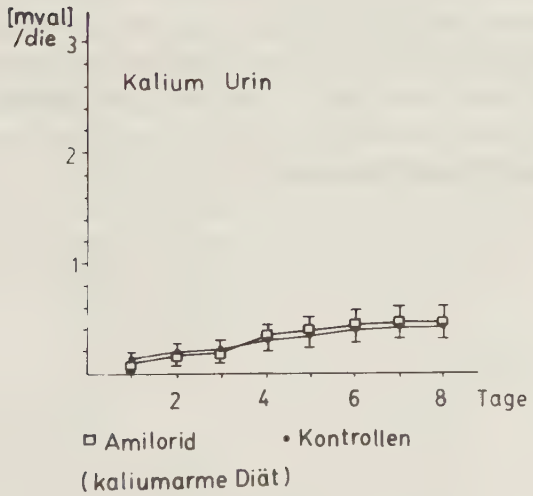



[mval]
/die
2,0
1,0
0
Natrium
Bilanz
2
4
6
8
Tage
Amilorid
Kontrollen
(Kaliumarme Diät)

3.4. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

3.4.2. Kalium

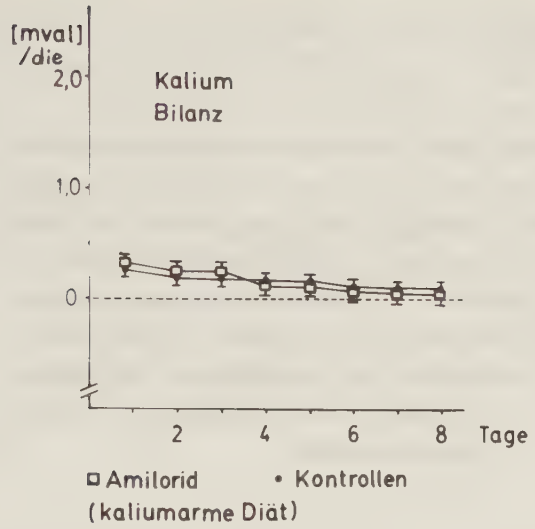
Die Kaliumausscheidung im Kot beträgt 0,034 ± 0,011 mval/die und liegt somit 6 % höher als die der Kontrollgruppe. Sie ist aber bei geringer Absolutmenge unbedeutend für die Bilanz. Die intestinale Kaliumabsorption errechnet sich auf 0,366 ± 0,019 mval/die. Sie ist im Vergleich zur Kontrollgruppe nur um 0,6 % erniedrigt. Renal werden 0,211 ± 0,065 mval/die ausgeschieden. Die renale Kaliumausscheidung der Amiloridgruppe kaliumarme Diät ist somit im Vergleich zur Kontrollgruppe nur um 0,5 % erniedrigt. Bei der Ratte wird im Gegensatz zum Menschen unter fortgesetzter Amiloridapplikation keine Kaliumretention beobachtet. Auch an den einzelnen Versuchstagen unterscheiden sich die Werte der Kaliurese der Amiloridgruppe nicht von denen der Kontrollen.



Durch die kaliumarme Vorperiode in der Futtergabe (0,028 mval Kalium/die/Ratte) besteht gleich bei Versuchsbeginn eine starke Kaliumverarmung bei den Versuchstieren. Da ab Meßbeginn, der mit der Amiloridapplikation zeitlich zusammenfällt, die tägliche Kaliumgabe wie bei dem von Hohenegger beschriebenen Versuch zwar auf 0,4 mval Kalium/die gesteigert wurde, aber immer noch eine kaliumarme Diät besteht, ist der an Kalium verarmte Organismus der Versuchstiere bestrebt, die Kaliumausscheidung möglichst gering zu halten. Dieser Effekt tritt besonders an den ersten drei Tagen nach der kaliumarmen Vorperiode auf und nimmt dann allmählich ab und zwar sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Amiloridgruppe. Da dieser Effekt wie beschrieben sowohl mit als auch ohne Amiloridgabe auftritt, scheint kein Amilorid-Escape-Phänomen vorzuliegen.

Bilanz

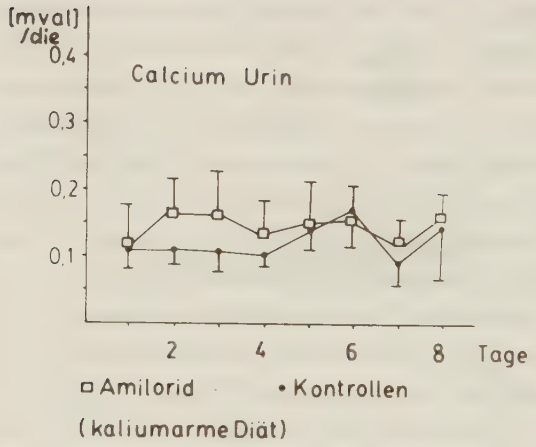
Da keine Unterschiede in der Kotausscheidung und der Urinausscheidung für Kalium bei der Amiloridgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vorliegen, ist auch die Bilanz gleich. Mit 0,152 $\pm$ 0,076 mval/die liegt nur ein um 4 % niedrigerer Wert vor. Es hat somit keine Kaliumakkumulation stattgefunden.



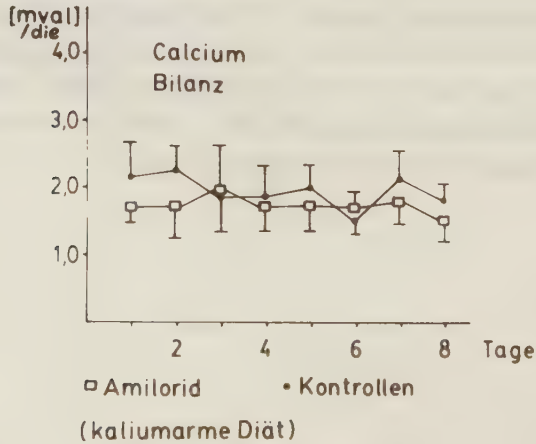
3.4. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

3.4.3. Calcium

Die Calciumausscheidung im Kot beträgt bei den Amiloridtieren 2,117 ± 0,367 mval/die und ist somit im Vergleich zu den Kontrolltieren um 7 % erhöht. Die intestinale Calciumabsorption liegt bei 1,9 ± 0,366 mval/die und damit 8 % niedriger als die der Kontrolltiere. Renal ist die Calciumausscheidung mit 0,137 ± 0,042 mval/die nur um 2 % gegenüber den Kontrollen gesteigert.



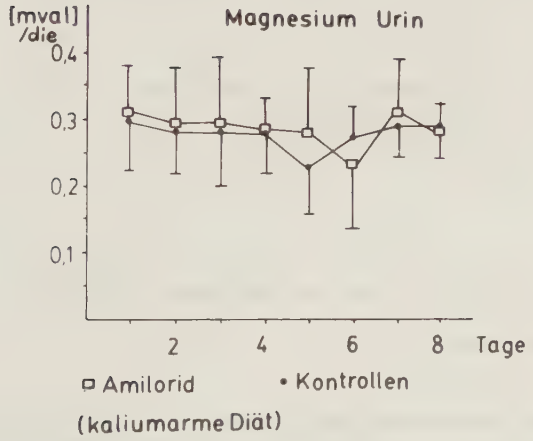
Die Calciumbilanz beträgt 1,74 $\pm$ 0,363 mval/die, folglich retinierten die Tiere der Amiloridgruppe 8 % weniger Calcium als die Tiere der Kontrollgruppe. Dies ist in erster Linie auf die verminderte intestinale Absorption zurückzuführen, da die Steigerung der Calciumausscheidung im Urin im Mittel nur 0,003 mval/die beträgt.



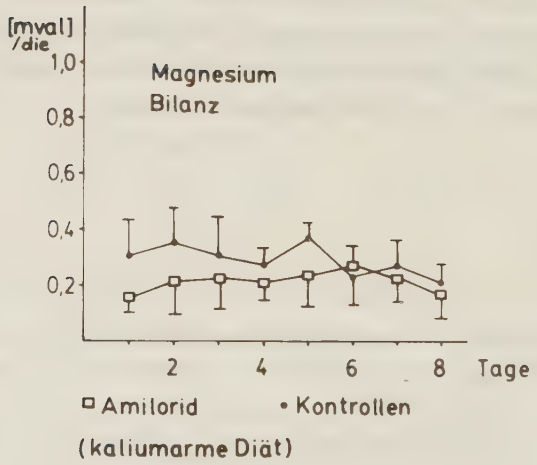
3.4. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

3.4.4. Magnesium

Die Magnesiumausscheidung im Kot beträgt unter Amiloridapplikation 0,566 ± 0,09 mval/die und liegt um 5 % höher als bei den Kontrolltieren. Die intestinale Magnesiumabsorption errechnet sich auf 0,514 ± 0,093 mval/die und ist im Vergleich zu den Kontrollen um 8 % vermindert. Renal schieden die Amiloridtiere 5 % mehr Magnesium aus als die Tiere der Kontrollgruppe. Die Amiloridtiere schieden 0,288 ± 0,088 mval Magnesium/die aus.



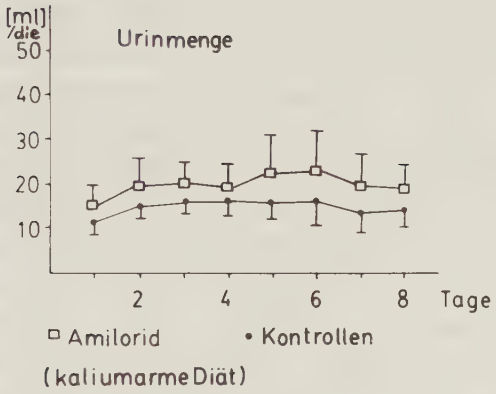
Da die Magnesiumexkretion unter Amiloridgabe sowohl intestinal als auch renal erhöht ist, entsteht eine weniger positive Magnesiumbilanz. Sie liegt mit 0,224 ± 0,133 mval/die um 20 % niedriger als die der Kontrollgruppe.



3.4. Gruppe IV (Amiloridgruppe kaliumarme Diät)

3.4.5. Urinmenge

Die Urinmenge der mit Amilorid behandelten Tiere liegt mit 18,3 ± 6,36 ml/die/Ratte um 37 % höher als die der Kontrolltiere.


[ml]
/die
Urinmenge
50
40
30
20
10
2
4
6
8
Tage
□ Amilorid
• Kontrollen
(kaliumarme Diät)

4.0. DISKUSSION

Unter fortgesetzter Amiloridgabe besteht bei der Ratte eine gesteigerte Natriurese, die nach 3 Tagen wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurückgeht. Ähnliche Befunde sind von Gomez et al. mitgeteilt (1). Die Normalisierung der Natriumexkretion trotz fortgesetzter Amiloridgabe dürfte auf gegenregulatorische Mechanismen zurückzuführen sein. Ursächlich hierfür sind die verminderte Nierendurchblutung als Folge einer Kontraktion des Plasmavolumens sowie ein sekundärer Hyperaldosteronismus infolge der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zu nennen. Offenbar fällt bei diätetisch erzeugtem Kaliummangel bei der Ratte die Aldosteronsekretion ab (8,9). Trotzdem ist in den eigenen Untersuchungen die Natriurese bei kaliumarmer Diät während fortgesetzter Amiloridgabe weniger stark erhöht als unter Normaldiät. Als Folge des Kaliummangels tritt offenbar kompensatorisch eine Natriumretention auf, die die intra- und extrazelluläre Flüssigkeit betrifft (12, 2). Bei stärkerer Expansion der extrazellulären Flüssigkeit können Ödeme auftreten. Bislang ist unklar, ob diese Natriumretention eine direkte Wirkung des Kaliummangels darstellt oder auf eine verminderte Bildung bzw. Wirkung des "natriuretischen Faktors" zurückgeht. Es ist bemerkenswert, daß Amilorid bei der Ratte im Unterschied zum Menschen in den vorliegenden Untersuchungen keinen kaliumsparenden Effekt zeigt. Unter Normaldiät besteht parallel zur Natriurese sogar eine geringfügig erhöhte Kaliumexkretion.

Bei kaliumarmer Diät war die Kaliurese insgesamt deutlich erniedrigt. Amilorid zeigte unter diesen Bedingungen keine zusätzliche Wirkung. Im Unterschied zu den eigenen Untersuchungen berichteten Hohenegger et al. (7) bei der kaliumverarmten Ratte unter Amiloridgabe über ein Kalium-Escape-Phänomen, das sich am 4. Behandlungstag manifestiert. Der Wert dieser Untersuchungen erfährt jedoch insofern eine erhebliche Einschränkung, als von Hohenegger auf ein Kontrollkollektiv verzichtet wurde. Ein derartiges Phänomen war in den eigenen Untersuchungen in der Tendenz nachzuweisen und wurde durch Amilorid in keiner Weise beeinflußt. Das Auftreten eines Kaliumverlustes bei kaliumverarmten Ratten könnte u. E. auf den funktionellen und morphologischen Alterationen des Nierentubulus beruhen. Von verschiedenen Autoren ist bekannt, daß bei Ratten im kaliopenischen Zustand vakuoläre Alterationen im proximalen und distalen Tubulus auftreten (12, 11). Funktionelles Merkmal der kaliopenischen Nephropathie ist eine Hyposthenurie, d. h. das Unvermögen einen konzentrierten Harn zu bilden (12, 11). Die eigenen Untersuchungen mit kaliumarm ernährten Tieren zeigten eine erhöhte Urinmenge, die naturgemäß durch zusätzliche Amiloridgabe eine weitere Steigerung erfuhr.

Die Calciumbilanz war bei Normaldiät eindeutig positiv. Unter Amiloridgabe stellte sich eine insignifikante Zunahme der Calciumexkretion ein, wodurch die Calciumbilanz dementsprechend geringer positiv ausfiel. Unter kaliumarmer Diät wurde im Urin signifikant mehr Calcium ausgeschieden als bei Normaldiät, es bestand eine Zunahme um den Faktor 2 - 3. Dieser Anstieg der Calcium-

ausscheidung wurde durch die Applikation von Amilorid nicht zusätzlich beeinflußt. Da bei kaliumarmer Diät die Aldosteronsekretion vermindert ist (8,9), kann eine Aldosteronwirkung für diese Hypercalciurie ursächlich nicht als Erklärung herangezogen werden. Bemerkenswerterweise war die intestinale Calciumabsorption bei kaliumarmer Diät geringer als bei Normaldiät. In gleicher Weise war die Calciumbilanz weniger positiv, so daß unter den Bedingungen der Hypokaliämie ein regulativer Hyperparathyreodismus auftreten könnte. Über den gesamten Versuchszeitraum liegt jedoch die tägliche Calciurie in vergleichbarer Größe. Tatsächlich findet sich auch beim Menschen im Zustand des Kaliummangels gehäuft eine Hypocalcämie (12). Möglicherweise ist die beobachtete Hypercalciurie Folge der Kaliummangelnephropathie. Die renale Calciumausscheidung der Ratte ist auch unter den Bedingungen der Urämie, trotz verminderter intestinaler Calciumresorption erhöht, ein Befund, der mit einem 1 - 25 - Dihydroxycholecalciferol-Mangel erklärt wird. Erwähnenswert ist, daß bei diesem Versuch Jungtiere verwendet wurden, bei denen ein intensiver Calciumstoffwechsel vorausgesetzt werden kann.

Die Magnesiumausscheidung war bei Normaldiät unter fortgesetzter Amiloridgabe gegenüber den unbehandelten Kontrollen leicht vermindert. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Duarte (5) stellte im Akutversuch beim Hund unter Amiloridgabe ein divergentes Verhalten von Natrium- und Magnesiumausscheidung fest. Ähnliche Befunde wurden auch beim Menschen erhoben (Heidland et al. (6)). Bei kaliumarmer Diät war die Magnesiumexkretion signifikant gesteigert. Sie verhält sich somit analog zur Calciumexkretion, so daß ein gemeinsamer kaliopenisch bedingter Schädigungsmechanismus des Tubulus angenommen werden kann. Die Gabe von Amilorid war im kaliopenischen Zustand ohne Wirkung auf die Magnesiumexkretion.

Die Urinmenge war unter Normaldiät nach Amiloridgabe über den gesamten Versuchszeitraum um 30 % erhöht. Eine deutliche Steigerung der Diurese zeigte sich im kaliopenischen Zustand. Es ist bekannt, daß Kaliummangel zur Polyurie führt, da die Konzentrationsfähigkeit der Niere eingeschränkt wird (12). Als weitere Ursachen werden Wirkungen auf das ZNS angenommen, wodurch Polydipsie ausgelöst wird (3). Das Ausmaß der Polyurie erfuhr durch Amilorid eine weitere Zunahme, so daß eine Steigerung der Urinmenge um den Faktor 1,8 resultierte.

5.0. ZUSAMMENFASSUNG

In den vorliegenden Untersuchungen sollte unter standardisierten Bedingungen die Gültigkeit des von Hohenegger postulierten Kalium-Escape-Phänomens nach Amiloridgabe untersucht werden.
Weiterhin interessierte das Verhalten der Natrium-, Magnesium- und Calciumbilanz, da im Akutversuch beim Menschen unter Amiloridgabe eine Magnesiumretention aufgefallen war. Ein kaliumarm ernährtes Kollektiv wurde mit einem unter Normaldiät gehaltenen Kollektiv verglichen.

Bei der Ratte konnte nach fortgesetzter Amiloridgabe eine passagere Negativierung der Natriumbilanz durch eine vermehrte renale Natriumausscheidung festgestellt werden. Die nach 4 Tagen aufgetretene Normalisierung der Natriumexkretion trotz fortgesetzter Amiloridgabe dürfte auf gegenregulatorische Mechanismen zurückzuführen sein.

Im Gegensatz zum Menschen wurde bei der Ratte kein kaliumsparender Effekt unter Amiloridapplikation nachgewiesen. Unter Normaldiät bestand sogar eine geringfügig erhöhte Kaliumexkretion. Bei kaliumarmer Diät war die Kaliurese insgesamt deutlich erniedrigt. Amilorid zeigte keine weitere Abnahme der Kaliumexkretion. Deshalb findet sich u. E., unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen für ein Kalium-Escape-Phänomen unter Amiloridgabe, das eine primäre Kaliumretention voraussetzt, keine Stütze.

6.0. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Arce Gomez u. L. A. Ramirez :
Klinische Prüfung von Furosemid, einem Diuretikum und Saluretikum.
Rev. med. Hosp. Gen. (Mexico) 28, 475-489 (1965)

(2) Bennett C. :
Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcaemic dog.
J. Clin. Invest. 49 : 1447 (1970)

(3) Berl T., S. L. Linas, G. A. Alsenbrey, and R. J. Anderson :
On the mechanism of polyuria in potassium depletion. The role of polydipsia.
J. Clin. Invest. 60 : 620 (1977)

(4) Curdy, M. O., D. K. Frederic, and B. R. Alkinton :
Renal tubular acidosis due to amphotericine B.
N. Engl. J. Med. 278 : 124 (1968)

(5) Duarte, C. G. :
Effects of chlorothiazide and amipramizide (MK 870) on the renal excretion of calcium, phosphate and magnesium.
Metabolism 17, 420 (1968)

(6) Heidland, A., A. Röckel, R. Maidhof und H. Hennemann :
Divergenz der renalen Natrium- und Magnesiumexkretion

nach Trometamol (Trispuffer), Amilorid-HCL, Acetazolamid und Parathormon - ein Effekt der Harnalkalisierung?
Klin. Wschr. 48, 371-374 (1970)

(7) Hohenegger, M. und H. Selzer :
Zur Ätiologie der Escape-Phänomene :
Amilorid-Kalium-Escape-Phänomen und DOCA-Natrium-Escape-Phänomen.
VIII. Symposion, Gesellschaft für Nephrologie, Aachen 23. - 24.9.1971
Herausgeber : R. Heintz, H. Holzhüter

(8) Klumpp, F., D. Klaus, R. Lembke, J. Zehner, J. Kappert, J. Schneider, P. Zöpfel :
Verhalten des Plasmaaldosterons nach Natriumentzug und Natriumbelastung bei primärer und renaler Hypertonie.
Verhdl. Dtsch. Ges. Inn. Med., Bergmann Verlag, Wiesbaden 1974, S. 209

(9) Linas, S. L., L. N. Peterson, R. S. Anderson :
Mechanism of renal potassium conservation in the rat.
Kidney Int. 15 : 601 (1979)

(10) Möhring, J. und B. Möhring :
Evaluation of sodium and potassium balance in rats.
J. Appl. Physiol. 33, 688-692 (1975)

(11) Sakar, K., and D. Z. Levine :
A correlated study of kidney function and ultrastructure in potassium-depleted rats.
Nephron. 14 : 347 (1975)

(12) Welt, L. G., W. Jr. Hollander, and W. R. Blythe : The consequences of potassium depletion. J. Chron. Dis. 11 : 213 (1960)

Herrn Professor Dr. med. A. Heidland danke ich sehr für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung des Versuches.

Weiterhin möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Hennemann für die beständige Hilfe bei der technischen Durchführung des Versuches danken.

LEBENSLAUF

Am 10.9.1949 wurde ich, Klaus Lecker, als Sohn des Polizeibeamten Otto Lecker und seiner Ehefrau Ruperta, geborene Fries, in Würzburg geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Gerbrunn. Anschließend trat ich in das Röntgen-Gymnasium Würzburg über, an dem ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Dort legte ich im Sommer 1972 die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1976 die ärztliche Prüfung ab. Vom August 1976 bis September 1977 war ich als Medizinalassistent und Assistenzarzt auf der Chirurgischen, Inneren und Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Uffenheim tätig. Anschließend folgte der Grundwehrdienst als Stabsarzt der Bundeswehr. Von Januar 1979 bis Oktober 1979 arbeitete ich in der Inneren Abteilung der Stiftsklinik in Bad Windsheim. Daraufhin ließ ich mich als praktischer Arzt in Aub nieder.

Ich bin verheiratet und habe drei Kinder.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80